

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THESE **1109**^{N°}

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gilbert, Jacques DANGUIN

Né le 29 Mars 1929, à CHEVILLY-LA-RUE (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 19⁶³

LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES
CHEZ L'HOMME

Président : Monsieur LAMY (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS - VI^e

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1963

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Gilbert, Jacques DANGUIN

Né le 29 mars 1929 à CHEVILLY-LA-RUE (Seine)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

CHEZ L'HOMME

--



Président : Monsieur LAMY (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1963

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H),
 BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E),
 DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P),
 HALPHEN (E), HAZARD (R), HEYER (G), LANTUEJOUL (P),
 LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M),
 MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR
 VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDE-
 LIEVRE (R), QUENU (J), RICHT (C), SENEQUE (J),
 STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR M. BARGETON (D)

2e ASSESSEUR M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F.) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (-Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAIN

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut	LENEGRE (J)
(Broussais	SOULIE (P)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales (Cochin	BROUET (G)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H)
	{ LHERMITTE (F)
	{ PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	{ CABROL (C)
	{ COUINAUD (C)
	{ GILLOT (C)
	{ OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS
	{ pr.s. ch.
	{ ABELANET (R)
	{ BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) { GOUYGOU (Ch)m.conf. { NEZELOFF (Ch.) { ORCEL (L) { PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) { VOURE'H (G) { BARBIER (P) { CHRISTOL (D) { Le MINOR (L) { TOURNIER (P)
Bactériologie	{ BAULIEU (Et)m.conf. { BOURILLON (R) { CARTIER (P) { DREYFUS (J.Cl.) { GONNARD (P) { KRUH (J) { JEROME (H)
Biochimie médicale	{ PLAS -(F)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports	{ BOIRON (M) { DENOIX (P) { MATHE (G) { SELIGMANN (M) { CIVATTE (J) { DUPERRAT (B) { LEDOUX-LEBARD (G) { BESSIS (M) { BILSKI-PASQUIER (G) { DAUSSET (J) { DUHAMEL (G) { COUJARD (R)pr.s.ch. { MAROIS (M) { RACADOT (J) { BESANÇON (F) { CORNET (A) { BOYER (J)pr.s.ch. { BLANCHER (G) { CORRE-HURST (Mme L) { SAPIN-JALOUSTRE (H) { BASTIN (R) { DUPONT (V)
Carcinologie	
Dermato-Syphiligraphie	
Electro-Radiologie	
Hématologie	
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	

MM.

Médecine légale	{ FOURNIER (E)
	{ GUENIOT (M)
	{ HADENGUE (A)
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	{ PERTUISET (B)
	{ GRANJON (A)
	{ HERVET (E)
	{ Le LORIER (G)
	{ LEVY (J)
	{ MORIN (P)
Obstétrique	{ MUSSET (R)
	{ ROBEY (M)
	{ SENEZE (J)
	{ SUREAU (C)
	{ THOYER-ROZAT (J)
	{ BREGEAT (P)
Ophtalmologie	{ DUBOIS (A)
	{ SARAUX (H)
	{ JUDET (R)
Orthopédie	{ MEARY (R)
	{ POSTEL (M)
	{ RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	{ DEBAIN (J)
	{ PIALOUX (P)
Parasitologie	{ GOLVAN (Y)
	{ LAPIERRE (J)
	{ BARCAT (J)
	{ BINET (J.P)
	{ CAUCHOIX (J)
	{ CERBONNET (G)
	{ CHATELIN (C.L)
	{ DUBOST (Ch.)
	{ DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale	{ FAUREL (J)
	{ FLABEAU (F)
	{ GARBAY (M)
	{ GARNIER (H)
	{ GAUDART-d'ALLAINES
	{ (Cl.de)
	{ GERMAIN (A)
	{ LATASTE (J)
	{ LEVEQUE (B)
	{ LOYGUE (J)
	{ MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale...	(NATALI (J)
	PELLERIN (D)
	PERROTIN (J)
	ROBERT (H)
Pathologie exotique	(THOMERET (G)
	SCHNEIDER (J)
	BENHAMOU (J.P.)
	BERTHAUX (P)
	BOIVIN (P)
Pathologie expérimentale...	(CROSMIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
	MIKOL (Cl)
	RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CATINAT (J)
	CHRETIEN (J)
	COBLENTZ (B)
	CONTAMIN (F)
Pathologie médicale	(COURY (C)
	ETIENNE (J.P)
	FREZAL (J)
	FRITEL (D)
	HENNEQUET (A)
	HIMBERT (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	MOREAU (L)
	NICK (J)
	ROYER (P)
	TOURNEUR (R)
	(WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	(LAFOURCADE (J)
	LEPERCQ (G)
	(MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	{ MOZZICONACCI (P)
	{ POLONOVSKI (C)
	{ ROSSIER (A)
	{ VIALATTE (J)
Pharmacologie	{ BOISSIER (J)
	{ LECHAT (P)
	{ BARRES (G)
	{ DEJOURS (P)
Physiologie	{ DURAND (J)
	{ GIRARD m.conf.
	{ HUGELIN (A)
	{ SCHERRER (J)
	{ CHANTEUR (J)
	{ GOUGEROT (L)m.conf.
	{ pr.s.ch.
Physique médicale	{ GREMY (F.)m.conf.
	{ MILHAUD (G)
	{ PELLERIN (P)
	{ ROUCAYROL (J.Cl)
	{ TUBIANA (M)m.conf.
Pneumo-ptisiologie	{ KREIS (B)
	{ MEYER (A)
Psychiatrie	{ RENAULT (P)
	{ PICHOT (P)
	{ DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	{ DUCHE (D)
	{ FLAVIGNY (H)
	{ LAPRESLE (J)
Rhumatologie	{ DELBARRE (F)
	{ CERNEA (P)
Stomatologie	{ CHAPUT(Mme A)m.c.agr
	{ GRELLET (M)
	{ CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	{ LAMOTTE (M)
	{ MARCHE (J)
	{ AUVERT (J)
Urologie	{ MOULONGUET (A)
	{ QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM.
	DEBEYRE (J)

MM.

Clinique chirurgicale	(ABOLKER (P) AMELINE (A)pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	(PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP (P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUPLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	
Bibliothécaires	Mlle DUMAITRE (P) (Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de ma Mère

A mon Père

A ma Soeur

Qui m'a constamment aidé et
conseillé au cours de mes
études

En témoignage de grande affection

Au Docteur DANGUIN-BLANC,
ma Femme

A ma Fille Lydie

A Monsieur le Professeur LAMY

Professeur de Génétique médicale à la

Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

Hommage respectueux

LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

CHEZ L'HOMME

-:-:-:-

Depuis quelques années, l'étude des chromosomes humains par la méthode de culture des tissus ou de cellules et en particulier la culture de fibroblastes (R. TURPIN, J. LEJEUNE) a permis de mettre en évidence, dans un certain nombre d'affections congénitales l'existence d'une anomalie du nombre ou de la structure des chromosomes.

L'architecture chromosomique du caryotype humain est constante.

Pendant longtemps, on a pensé que l'homme possédait 48 chromosomes. Actuellement le chiffre retenu est de 46, réparti en 44 autosomes et 2 gonosomes ou hétérochromosomes.

Nous envisagerons d'abord de quelle manière est déterminée la carte chromosomique d'un individu.

Nous étudierons en deuxième lieu les anomalies du nombre des chromosomes avec leur mécanisme supposé de survenue.

En troisième lieu, nous exposerons les anomalies de structure des chromosomes humains.

Ces différentes aberrations chromosomiques sont à l'origine d'affections congénitales dont nous rappellerons pour terminer les principaux aspects cliniques.

Il convient de souligner ici les difficultés d'exploration microscopique des chromosomes humains nécessitant des techniques complexes.

L'étude des aberrations chromosomiques est en pleine évolution. De patientes recherches permettront de découvrir d'autres affections génotypiques et de préciser l'architecture chromosomique particulière de celles classées actuellement dans ce groupe.

L'HEREDITE CHROMOSOMIQUE

-:-

Les caractères héréditaires sont déterminés par les gènes portés par les chromosomes.

Ces gènes sont multiples. Leur totalité constitue le caryotype ou génotype de l'individu.

L'aspect extérieur, la morphologie de chaque individu s'appelle le phénotype. Il est sous la dépendance directe du caryotype, au moins dans l'immense majorité des cas.

La réunion d'un ovule et d'un spermatozoïde donne naissance à l'oeuf. On sait que chaque cellule sexuelle porte un nombre haploïde de chromosomes (n).

L'oeuf, au contraire comporte un nombre diploïde de chromosomes ($2n$), une partie d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle.

Les chromosomes humains sont au nombre de 46, dont 44 autosomes ou allosomes et 2 chromosomes sexuels ou hétérochromosomes.

Les chromosomes sexuels sont très importants. Ils sont en effet différents chez le mâle et chez la femelle.

Chez l'homme, la différenciation sexuelle chromosomique est du type drosophile. C'est-à-dire que les 2 gonosomes femelles sont semblables XX, les femelles sont dites homogamétiques.

Au contraire, les gonosomes mâles sont dissemblables XY. Les mâles sont **dits** hétérogamétiques.

La détermination du caryotype est complexe. En effet, les coupes de cellules altèrent souvent les chromosomes. De plus les chromosomes sont placés dans des plans différents et se superposent. Leur individualisation est, partant, difficile.

C'est grâce à la culture de tissus imaginée par Alexis CARREL que ces difficultés ont pu être surmontées.

Cette culture de tissus doit être pratiquée en asepsie complète. Voici la technique de TURPIN R. et LEJEUNE :

Un morceau de tissu conjonctif prélevé stérilement par biopsie, est découpé en petits fragments de 2 mm de côté. Trois de ces fragments sont déposés sur une lamelle microscopique préalablement enduite de plasma de Coq et placés dans un tube à essais comportant une portion aplatie. L'addition d'une goutte d'extrait d'embryon de Poulet coagule le plasma et fixe le fragment sur le verre. Du liquide nutritif composé de sérum humain, de solution de Hanks et d'extrait embryonnaire est ensuite ajouté. Les tubes hermétiquement fermés sont mis à l'étuve à 37°. Le développement des cultures

est observé périodiquement.

Au bout de 4 à 6 jours, une couronne de cellules en pleine activité s'étend autour de l'explant.

Les explants sont alors retirés à la pipette, en prenant soin de ne pas arracher la couronne de cellules qui les entoure.

Celles-ci continuent à croître pendant un nouveau séjour en étuve, et cette croissance entraîne une acidification du milieu qui vire au jaune.

Le milieu est alors ramené à la neutralité par adjonction de liquide de Hanks et de 2 à 3 gouttes d'extrait embryonnaire.

Cette adjonction a pour effet de favoriser une multiplication cellulaire intense, au cours d'un nouveau séjour en étuve. 16 heures plus tard cet effet est maximum.

La lamelle est retirée du tube et plongée dans une solution hypotonique, ce qui entraîne un gonflement des cellules et la dispersion des chromosomes.

Les préparations sont alors transférées dans un bain de fixation, puis séchées à l'air libre pour aplatir les préparations et permettre la répartition sur un même plan de tous les chromosomes d'un noyau.

La cellule peut être facilement photographiée. Les chromosomes bien étalés sont facilement identifiables.

Les chromosomes peuvent être classés selon :

- leur longueur,
- la position du centrosome, élément par lequel deux chromosomes fils sont encore accolés, alors que les bras sont déjà nettement séparés.

Cette classification se fait en découpant la première photographie et en rassemblant les chromosomes par paires.

Une nomenclature internationale a été ainsi établie qui permet de constituer le caryotype d'un individu.

TURPIN et LEJEUNE donnent la classification suivante des chromosomes humains, répartis en six groupes (DENVER).

- le premier groupe comprend 5 grandes paires de chromosomes numérotées de 1 à 5.
- le deuxième groupe comprend 7 paires moyennes à centromère submédian, numérotées de 6 à 12.
- le troisième groupe comprend 3 paires de chromosomes à centromère presque terminal (N° 13 - 14 - 15).
- le quatrième groupe comprend 3 petites paires de chromosomes à centromère submédian (N° 16 - 17 - 18).
- le cinquième groupe comprend 2 petites paires à centromère quasi-terminal (N° 19-20).
- le sixième groupe enfin comprend 2 petites

paires à centromère quasi-terminal (N°21-22). L'une présente des petits satellites hétérochromatiques : c'est la paire "21" de la classification internationale.

- En plus de ces 22 paires de chromosomes non sexuels composées chacune d'un chromosome paternel et de son équivalent maternel, on trouve 2 chromosomes sexuels :

'X' chromosome de taille moyenne à centromère paramédian,

"Y" petit chromosome à centromère quasi-terminal.

Il convient ici d'insister sur la particulière complexité de la détermination du caryotype d'un individu nécessitant un laboratoire et des spécialistes entraînés.

Les gènes portés par les chromosomes peuvent subir des modifications perturbant le génotype et, partant, le phénotype de l'individu.

Nous n'insisterons pas ici sur les phénomènes de la reproduction normale.

Il est important de savoir que certains gènes sont dominants, d'autres récessifs et certains intermédiaires.

Les gènes sont groupés deux à deux constituant des gènes allèles l'un paternel, l'autre maternel.

Lorsqu'il existe deux gènes allèles A et B, trois génotypes peuvent être observés :

A.A. et B.B., le sujet est alors dit homozygote,

A.B. ou B.A., le sujet est alors dit hétérozygote.

Les aberrations chromosomiques résultent, nous l'avons dit, d'anomalies soit du nombre, soit de la structure des chromosomes.

Nous allons envisager successivement ces deux éventualités.

LES ANOMALIES DE NOMBRE DES CHROMOSOMES

-:-

I) Anomalies portant sur le nombre des gonosomes

- Depuis 1959 on connaît l'existence de caryotypes à 45 chromosomes avec équipement gonosomique X (sujets haplo X). Cette formule $2A + X$ correspond à la plupart des syndromes de Turner à chromatine négative.

- A l'inverse, le caryotype peut comporter plus de 46 chromosomes, par excès du nombre des gonosomes.

Dès 1959 on décrit des caryotypes à 47 chromosomes $2A + XXY$, trigonosomie dans le syndrome de Klinefelter à chromatine sexuelle positive.

Par la suite des caryotypes $2A + XXXY$ - $2A + XXXXY$ - $2A + XXYY$ sont découverts chez des individus présentant une dysgénésie gonadique proche par ses caractères anatomo-cliniques du Klinefelter.

Depuis 1959 également, on connaît des sujets triplo X ($2A + XXX$) avec phénotype féminin.

Le caryotype $2A + XXXX$ a même été reconnu

dans une observation proche des précédentes.

- Dans d'autres cas, enfin, l'équipement chromosomique diffère selon les populations de cellules étudiées et correspond à ce que l'on appelle une mosaïque.

Plusieurs types en ont été déjà décrits, tels les caryotypes XXY / XX (syndromes Klinefelteriens) ; XX / X (syndromes de Turner) ; X / XXX (aménorrhée primaire et infantilisme génital) ; XX / XXX (syndrome de Stein-Leventhal ; X / XY, hermaphrodismes vrais.

Ces anomalies du nombre des gonosomes rendent très vraisemblablement compte par suite d'une rupture de l'équilibre génique normal, du développement dysgénésique de la progénade.

Bien que des exceptions soient signalées (syndrome des testicules rudimentaires avec caryotypes $2A + X$), il semble que l'existence d'un gonosome Y induise une indifférenciation dans le sens mâle (dysgénésie testiculaire) quel que soit le nombre d'X associés.

A l'inverse, l'absence d'Y, même avec un seul X conditionnerait une gonadogénèse femelle.

Enfin, l'hypothèse de mosaïques associant deux lignées cellulaires l'une avec Y, l'autre sans Y est particulièrement séduisante pour expliquer l'hermaphrodisme vrai (A. BRETON).

Il est ici intéressant d'essayer de donner

une explication de ces aberrations chromosomiques portant sur les chromosomes sexuels.

Ces aberrations résulteraient d'un mécanisme général de non disjonction des gonosomes au cours de la méiose ou des premières divisions de l'oeuf.

L'étiologie de ce phénomène, appelé aneuploïdie demeure inconnue.

Nous rappellerons ici les grandes phases de la division méiotique.

On sait que la méiose comporte deux divisions qui se suivent immédiatement dans le temps :

- une cinèse réductionnelle, par dissociation des paires de chromosomes homologues, donnant deux noyaux contenant n chromosomes, $2n$ étant le chiffre de chromosomes de la cellule germinale initiale.

Chez la femelle, les 2 noyaux sont identiques $A + X$.

Chez le mâle, ils sont différents : $A + X$ et $A + Y$.

La deuxième étape est la division équationnelle donnant par fission longitudinale des chromosomes deux parties filles strictement identiques.

Une non-disjonction au cours de la première division de la méiose conduira à la formation des gamètes suivants :

A + XX et A chez la femelle,
A + XY et A chez le mâle.

Une non-disjonction au cours de la seconde division méiotique conduira à des gamètes aberrants :

A + XX et A chez la femelle

A + XX et A }
A + XY et A } chez le mâle

Ainsi un ovule normal (A + X) pourra être fécondé par l'un des spermatozoïdes aberrants suivants :

- A
- A + XY
- A + XX
- A + YY

A l'inverse, un spermatozoïde normal (A + X ou (A + Y)) pourra féconder l'ovule anormal suivant :

- A
- A + XX

Les différentes combinaisons obtenues sont à l'origine d'un très grand nombre d'aberrations observées.

De plus, une non-disjonction pourrait éventuellement intéresser successivement les deux divisions méiotiques conduisant à des ovules anormaux :

- A + XXX et (A + Y)
- A et A + XXXX

à des spermatozoïdes aberrants :

- A et XXY et (A + Y)
- A et A + XXYY
- A et XYY et (A + X)

Cette éventualité viendrait expliquer
d'autres formules chromosomiques anormales
telles que :

$$\begin{cases} 2 A + XXXY \\ 2 A + XXXXY \\ 2 A + XXYY \end{cases}$$

Nous donnons ici deux tableaux résumant
les anomalies chromosomiques que nous ve-
nons de décrire.

CELLULE GERMINALE	2 A + XX	2 A + XY
Cinèse réductionnelle normale avec non-disjonction	$ \begin{array}{c} \swarrow \quad \searrow \\ A + X \quad A + X \\ A + XX \quad \Lambda \end{array} $	$ \begin{array}{c} \swarrow \quad \searrow \\ A + X \quad A + Y \\ A + XY \quad \Lambda \end{array} $
Cinèse équationnelle normale avec non-disjonction	$ \begin{array}{c} \swarrow \quad \searrow \\ A + X \quad A + X \\ A + XX \quad A \end{array} $	$ \begin{array}{c} \swarrow \quad \searrow \\ A + X \quad A + Y \\ A + XX \quad A \quad A + YY \quad A \end{array} $

I	(A + X (A + X	I	(A + X (A + Y	2A + XX 2A + XY	Femme normale Homme normal
2	(A (A (A + XX (A + XX	I	(A + X (A + Y (A + X (A + Y	2A + X 2A + Y 2A + XXX 2A + XXY	Turner typique probablement non viable Triplo X Klinefelter typique
I	(A + X (A + X	3	(A + XY (A	2A + XXY 2A + X	Klinefelter typique Turner typique
I	(A + X (A + X (A + X (A	4	(A + XX (A + YY (A + X	2A + XXX 2A + XYY 2A + X	Triplo X Observation de Sandberg Turner Typique

1 - Gamète mâle ou femelle provenant d'une méiose normale.

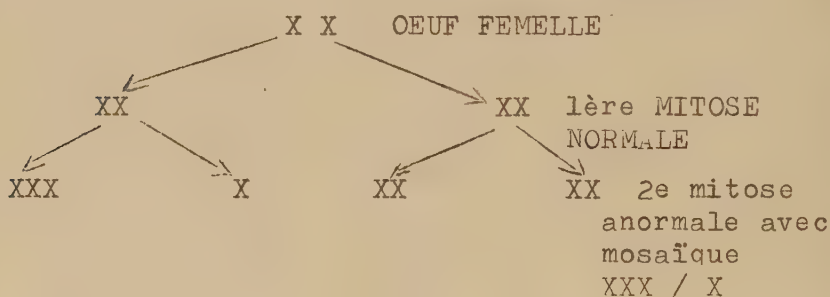
2 - Gamète femelle provenant d'une non-disjonction au cours de la première ou de la deuxième cinèse méiotique.

3 - Gamète mâle provenant d'une non-disjonction au cours de la première cinèse méiotique.

4 - Gamète mâle provenant d'une non-disjonction au cours de la deuxième cinèse méiotique.

Il convient de citer en dernier lieu l'existence d'anomalies des premières mitoses de l'oeuf fécondé ; elles rendraient compte des mosaïques.

Nous pouvons représenter cette éventualité comme suit :



2) Les anomalies portant sur le nombre des autosomes

L'exemple typique est le mongolisme.

Cette affection est caractérisée par la présence d'un petit chromosome 21 supplémentaire, reconnaissable à ses satellites portés par des petits bras hétérochromatiques.

On pense que c'est au cours de la mitose réductionnelle qui préside à la formation des cellules reproductrices ou gamètes que cet accident se produirait.

Après une nouvelle mitose, il existe deux types de gamètes : l'un auquel manque un

chromosome, l'autre qui le possède en double exemplaire.

Ce dernier gamète fécondé par un spermatozoïde normal devient la première cellule de l'individu. Elle possède trois exemplaires du même chromosome.

Cet accident est lié au mécanisme de la division cellulaire. L'observation en microcinématographie accélérée d'une cellule végétale en métaphase montre la complexité de ce mécanisme et l'importance du risque de non-disjonction (TURPIN et LEJEUNE).

La séparation des bras étant achevée, chaque chromosome fils est guidé par son centromère vers la cellule fille à laquelle il est destiné.

Mais il arrive que deux chromosomes fils au lieu de se séparer partent vers le même pôle, c'est-à-dire, vers la même cellule fille.

Au cours des multiplications cellulaires successives, cette anomalie est transmise à la totalité des cellules de l'individu.

Ce phénomène est responsable d'un "surdosage génique" (LEJEUNE et TURPIN) et probablement enzymatique, qui affectant le métabolisme cellulaire, serait responsable des anomalies mentales et corporelles.

Depuis la découverte de la trisomie 21 et du mongolisme on a constaté que de tels accidents de non-disjonction peuvent porter sur d'autres autosomes.

Par exemple la trisomie 17 observée par EDWARDS en 1960 ou encore la trisomie portant sur une des paires du groupe III (13-14-15) rapportée par PATAU.

ANOMALIES DE STRUCTURE DES CHROMOSOMES

-:-

Plusieurs types en sont aujourd'hui reconnus :

- la déficience ou délétion,
- la translocation
- la formation d'isochromosomes.

1°- La déficience ou délétion

Elle correspond à l'isolement et à l'élimination d'une partie du chromosome.

Des syndromes turnériens avec caryotypes $2A + Xx$ ou mosaïque X / Xx ont été effectivement décrits.

2°- La translocation

Elle correspond à la coupure d'un fragment de chromosome qui va se souder sur un chromosome hétérologue.

On a observé des dysgénésies testiculaires avec translocation d'un segment du gonosome Y sur l'autosome 2I.

3°- La formation d'isochromosomes

On sait que les chromosomes sont formés de 2 bras d'inégale longueur situés de part et d'autre d'un centromère.

Normalement, leur division se fait longitudinalement et donne naissance à deux chromosomes identiques au premier.

Mais elle peut être anormale, se faire transversalement au niveau du centromère et aboutir à la constitution de chromosomes dont les deux bras sont identiques ; les isochromosomes. Un cas de syndrome de Turner avec isochromosome X a été rapporté.

Au total les anomalies de structure constituent le deuxième groupe des aberrations chromosomiques chez l'homme.

Il faut bien dire qu'elles se ramènent le plus souvent à une translocation par le processus dit de fusion centromérique. A l'occasion de cette fusion les bras hétérochromatiques se détachent, ce qui semble être sans conséquence.

Mais parfois, la recombinaison se fait à distance du centromère. Il en résulte une perte de gènes qui entraîne des malformations congénitales d'autant plus graves que le segment éliminé est plus important.

LEJEUNE et TURPIN rapportent un cas de translocation du chromosome 22 sur le chromosome 13 accompagnée probablement d'une légère perte de substance.

L'enfant qui en était porteur présentait un état dénommé "polydyspondylie" caractérisé par de multiples malformations de la colonne vertébrale avec retard staturo-pondéral et léger déficit mental.

Dans d'autres cas, la translocation n'en-

traîne pas de perte de substance et l'anomalie de structure n'a pas de conséquence pour celui qui la porte, bien qu'il lui manque apparemment un chromosome.

Mais plus tard, lors de la formation des cellules sexuelles, ce chromosome mixte, un 2I-13 par exemple, se retrouve dans 50 p.cent des cellules.

Le chromosome libre 2I peut aller à l'autre pôle. On a alors deux gamètes équilibrés l'un normal parfaitement, l'autre porteur de la translocation.

Quelquefois le chromosome libre va à un pôle identique à celui du chromosome mixte. On obtient alors 2 gamètes anormaux, l'un n'ayant pas de chromosome 2I, l'autre en ayant 2.

Si ce gamète est fécondé par un spermatozoïde normal, le nombre de 46 chromosomes sera apparemment rétabli, mais l'individu sera en fait porteur d'une trisomie dissimulée.

C'est le cas exceptionnel des mongoliens à 46 chromosomes, le 2I supplémentaire étant attaché soit à un télacentrique, 13, 14 ou 15, soit à un des 2 autres 2I.

Ces sujets présenteront toutes les malformations du mongolien classique à 47 chromosomes.

ASPECTS CLINIQUES DES ABERRATIONS
CHROMOSOMIQUES HUMAINES

-:-

Nous envisagerons successivement la symptomatologie :

- du mongolisme. Dans ce cas l'aberration chromosomique est caractérisée par une trisomie 21.
- du syndrome de Turner dont le caryotype à 45 chromosomes, avec un seul gonosome.
- du syndrome de Klinefelter dont le caryotype à 47 chromosomes avec 3 gonosomes.
- de syndromes plus exceptionnels
 - Super female Triplo X
 - Observation de FERGUSON
 - Mosaïques
 - Observation de EDWARDS
 - Observation de PATAU

-:-

LE MONGOLISME

-:-

Cette affection se caractérise par l'association de troubles psychopathiques et d'une morphologie particulière avec facies mongoloïde.

Ces enfants naissent souvent d'une mère primipare âgée.

- Leur visage est particulier
 - arrondi
 - les yeux sont écartés
 - la fente palpébrale est petite
 - l'angle interne de l'oeil est bridé
 - le front est bas
 - la bouche est entr'ouverte laissant apparaître une langue épaisse et pendante
 - les dents sont cariées
 - les oreilles sont petites et mal ourlées
 - le crâne est aplati, au niveau de l'occiput que prolonge directement le cou
 - les membres sont courts. Il existe une hyperlaxité ligamentaire, la taille est insuffisante.
 - le psychisme est considérablement touché. L'arriération mentale est souvent importante.
 - l'évolution tourne souvent court avant la puberté, le mongolien étant emporté par une infection intercurrente. Certains atteignent l'âge adulte.

Nous avons vu et décrit l'anomalie chromosomique existant dans cette affection et portant sur les autosomes.

LE SYNDROME DE TURNER

--

Cette affection a été décrite pour la première fois en 1938 par TURNER.

Les principaux caractères sont résumés cliniquement par :

- une aménorrhée primaire chez des filles de taille réduite, porteuses de malformations congénitales diverses , dont les plus caractéristiques sont le cou palmé et le cubitus valgus.
- anatomiquement existe une absence d'ovaire,
- un signe biologique est intéressant c'est l'augmentation du taux des F.S.H.

Dans les années suivantes, il a été précisé certains caractères cliniques et paracliniques.

Ainsi la taille. Dès la naissance le poids est inférieur à la normale.

Le retard de croissance est manifeste dès 5 à 6 ans.

Vers 16 ans, la taille moyenne ne dépasse pas 140 cm. Mais elle ne s'accroît plus bien que les cartilages de conjugaison se soudent à un âge presque normal.

En dehors du pterygium coli et du cubitus valgus on observe encore :

- des malformations organiques des reins ou de l'aorte,
- des naevi pigmentaires disséminés,
- des anomalies digitales diverses.

Les signes biologiques objectivent :

- un taux de F.S.H. de 40 à 50 unités Souris,
- le frottis vaginal à un type de carence hormonale globale,
- le taux des 17 ceto-stéroïdes urinaires est normal,
- le fonctionnement thyroïdien n'est pas perturbé.

Diverses variétés cliniques du syndrome de Turner ont été signalées :

- forme avec taille subnormale,
- forme avec virilisme. Dans ces cas l'agénésie ovarienne porterait sur la corticale, la persistance de la médullaire et des cellules de hile expliquant la virilisation relative.
- forme avec hémorragie menstruelle impliquant un certain degré de folliculogénèse,
- forme avec présence d'ovaires. Il s'agirait d'ovaires non fonctionnels (KLOTZ).

Toutes ces formes n'ont, en fait, été rattachées au syndrome de Turner qu'après la découverte des anomalies chromatinienues ou chromosomiques qui le caractérisent.

D'autre part, le sexe chromatinien est du type masculin ; il y a une absence de chro-

matine de Barr.

De plus le caryotype, nous l'avons vu, est haploïde à 45 chromosomes portant sur les gonosomes.

Il est important de constater que certains caryotypes aberrants ne comportent pas d'anomalies cliniques.

De la BLAZE et TURPIN ont rapporté une observation ou, à côté d'un utérus rudimentaire, existait une gonade qui histologiquement, était un testicule.

Au total, on peut dire que :

- l'absence de XX n'empêche pas l'évolution normale des caractères féminins primaires pré-pubéraux,
- Elle peut même induire une ébauche de gonade féminine fonctionnelle comme le prouve l'existence de formes avec hémorragies internes,
- L'absence de Y qui explique habituellement la féminisation de ces sujets n'a pourtant pas empêché dans des cas rarissimes le développement du testicule.

LE SYNDROME DE KLINEFELTER

-:-

Il s'agit d'une forme particulière d'hypogonadisme masculin décrite par KLINEFELTER, REIFENSTEN et ALBRIGHT.

Les caractères essentiels sont les suivants :

Cliniquement

- atrophie testiculaire avec azoospermie,
 - gynécomastie bilatérale post-pubertaire,
 - caractères sexuels secondaires :
 - verge
 - prostate
 - système pileux
- } normaux

Histologiquement

- Atrophie et hyalinisation des tubes séminifères.
- Cellules de Leydig normales ou hyperplasiées.

Biochimiquement

- Taux des 17 cetostéroïdes urinaires normaux.
- F.S.H. augmentés.

Le fait que le taux des 17 stéroïdes est normal fait penser qu'il y avait chez ces malades défaut de sécrétion d'une autre hor-

mone testiculaire d'origine tubulaire inhibant la sécrétion de F.S.H.: l'inhibine.

Pourtant :

HELLER et NELSON ont décrit des formes de même type histologique et biologique et où pourtant il existait une atténuation des caractères sexuels secondaires, la gynécomastie étant modérée ou absente.

D'autre part, Del CASTILLO, TRABUCCO et de la BALZE ont décrit des cas apparentés cliniquement, mais où il n'y a pas de gynécomastie ni augmentation du taux des F.S.H. A l'examen histologique, on observe l'absence de la spermatogénèse, des lésions tubulaires modérées, avec conservation des cellules de Sertoli.

Une certaine confusion régnait donc quant à la classification de ces différents types d'hypogonadisme masculin, d'autant plus qu'on avait même rattaché au syndrome de Klinefelter des cas d'eunuchoidisme avec atrophie des cellules de Leydig.

Tous ces malades ont dans l'immense majorité des cas, un sexe chromatinien du type féminin et un caryotype aberrant à 47 chromosomes.

Au total, on a donné le nom à cette affection de orchidodystrophie trigonosomique.

La relative féminisation des sujets, dont la gynécomastie serait due à la présence de X X.

Quant au défaut de masculinisation gonadique, malgré la présence du chromosome Y, il serait dû au renversement de la balance génique en faveur des facteurs gonosomiques féminins.

La formule X X Y est retrouvée dans 4/5 des syndromes de Klinefelter. Une fois sur cinq le caryotype est normal X Y.

SYNDROMES EXCEPTIONNELS

-:-

A) Les super female Triplo X

Il s'agit d'une anomalie très rare.

Quelques cas seulement ont été rapportés chez l'homme (JACOBS, STEWART, J.H. FRAZER).

Cette anomalie existe chez la femelle dio-sophile sans manifestation d'intersexualité.

Dans l'espèce humaine, les observations de Triplo X, se présentent comme des femmes qui malgré le nom de "super female" ne sont pas hypergynoïdes mais plutôt à tendance androï-de et généralement ologophrènes.

De plus, elles ne sont pas stériles. On connaît actuellement 5 enfants issus de leur descendance et normaux bien que théoriquement il devrait y avoir :

50 p.cent du type X X X ou X X Y
et

50 p.cent du type normal X Y

Enfin, il faut remarquer que leur tache chromatinienne est normale ou même double, ce qui confirmerait le lien unissant la chromatine de Barr et le nombre de X.

B) Observation de FERGUSON et SMITH

On a rapporté deux observations d'individus ayant un caryotype à 48 chromosomes (2 A + X X X Y).

Il s'agit de sujets jeunes de type masculin :

- grands oligophrènes,
- porteurs d'une atrophie testiculaire, comme si la présence de Y suffisante pour donner un habitus masculin était quant à la fonction testiculaire contrebattue par celle des X X X.

o

C) Les mosaïques

Ces anomalies sont caractérisées par le fait que l'on trouve chez le même individu des cellules de caryotypes différents, par exemple X et X X X.

Il s'agirait comme nous l'avons vu de divisions inégales lors des premiers stades de la Blastula.

- On a observé quelques cas au cours de syndromes de Klinefelter,
- de syndromes de Turner
 - de triplo X

Récemment, en étudiant systématiquement le caryotype dans les cas de syndrome de Stein-Leventhal, NETTER rapporte :

- un cas de mosaïque X Y et X X X
- un cas de mosaïque X Y / X X avec délétion d'un X

- un cas de caryotype homogène avec délétion de $X = Xx$

L'intérêt de cette découverte est de rattacher le syndrome de Stein-Leventhal aux anomalies de la différenciation sexuelle dont il serait une forme mineure.

o

D) Observation d'EDWARDS

En 1960, EDWARDS a rapporté une observation de trisomie 17 qui est à l'origine de graves déformations congénitales, ces déformations portent principalement sur :

- le crâne
- les mains
- le coeur.

o

E) Observation de PATAU

Cette affection congénitale est caractérisée par un caryotype aberrant. Il s'agit d'une trisomie intéressant une paire du groupe 13-14-15.

Cliniquement, on note l'existence :

- d'anomalies multiples de la face,
- de malformation des mains
des pieds
- de malformations cardiaques.

CONCLUSIONS

-:-

Les aberrations chromosomiques chez l'homme sont de connaissance récente, depuis que l'on sait déterminer le caryotype d'un individu par la méthode de culture de tissus mise au point par TURPIN et LEJEUNE.

On a ainsi pu mettre en évidence des caryotypes aberrants ; la formule chromosomique n'étant plus de 44 autosomes et de 2 gonosomes ou chromosomes sexuels (X X chez la femme et X Y chez l'homme).

Il semble que dans la majorité des cas, l'apparition d'un caryotype aberrant soit dû à une non-disjonction chromosomique lors de la méiose ou au moment des premières divisions de l'oeuf.

Ces non-disjonctions chromosomiques s'appellent des aneuploïdies. Elles peuvent porter soit sur les autosomes, soit sur les chromosomes sexuels. Le nombre de chromosomes des cellules de ces individus est anormal.

Moins souvent les aberrations chromosomiques sont consécutives à des anomalies de structure des chromosomes. Le phénomène en cause est le plus souvent une translocation. D'autres fois, on observe une déficience ou délétion chromosomique.

Les syndromes cliniques qui ont pour origine une aberration chromosomique sont variés.

Il peut s'agir :

- du syndrome de Turner dont le caryotype aberrant est du type haploïde à 45 chromosomes avec un seul gonosome X.
- du syndrome de Klinefelter avec 47 chromosomes dont trois gonosomes X.X.Y.
- du mongolisme où l'anomalie chromosomique porte sur les autosomes. Il s'agit d'une "trisomie 21".
- de syndromes plus rares tels que :
les super female triplo X
ou les mosaïques.

Ainsi, les aberrations chromosomiques prennent en pathologie une importance croissante à mesure que l'on précise le caryotype d'affections congénitales diverses.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : LAMY

Vu :
Le Doyen :
Signé : CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

BRETON A., PONTE C., GAUDIER B. et
DEBRUXELLES P.

Les anomalies de la détermination et
de la différenciation sexuelles.
Physiopathologie, Moyens d'étude.
Classification.
Med. infantile, janvier 1962, 69e
année, 5-25.

BRETON A., PONTE C., GAUDIER B. et
DEBRUXELLES P.

Les dysgénésies gonadiques.
Med. infantile, janvier 1962, 25-53.

BRETON A., GAUDIER C., PONTE C.,
DEBRUXELLES P.

Les pseudo-hermaphrodismes.
Med. infantile janvier 1962, 53-69.

DEBRUXELLES

Les anomalies de la détermination
et de la différenciation sexuelles.
Thèse Méd. Lille 1961, 392 p.

de GROUCHY J.

Les chromosomes humains.
Vie Méd. 1961, juin 13.

FRACCARO M., IRKOS D., LINDSTEN J., LUFT R.,
TELLINGER

Testicular germinal dysgenesis (male
Turner's syndrome).

Act. endocr. 1961, 36. 98

GAUTIER M.

Etude du corpuscule chromatinien
sur fibroblastes cultivés in vitro.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,
1961, 77-334.

GILBERT-DREYFUS

Panorama des dysharmonies sexuelles.

Bull. Soc. Royale Belge Gyn. Obst.
1959, 29, 461.

GRIBOFF S.I., LAWRENCE R.

The chromosomal etiology of congenital
gonadal defects.

Amer. J. Med. 1961, 30, 544.

GRUMBACH M.M., MORISHIMA A., CHU E.H.Y.

On the sex chromatin and the sex
chromosomes in sexual anomalies in
man; relation to origin of sex chro-
matin.

Proc. First. Intern. Cong. Endocrin.
Copenhagen 1960.

GUINET P., PUTELAT R.

L'hermaphrodisme vrai.

Rev. Franç. Endocr. Clinique 1961,
2, 139.

GUINET P., PUTELAT R.

Etude anatomo-clinique de l'herma-
phrodisme vrai.

Rev. Prat. 1961, XI, 677.

HUNGERFORD D.A., DONELLY A.J., NOWELL P.C.,
BECK S.

The chromosome constitution of a human
phenotypic intersex.

Amer. J. Genet. 1959, II, 215.

OZAKOVIC V.

Gonadal dysgenesis in two sisters with
male nuclear sex pattern and female
characteristics in polymorphonuclear
leucocytes.

J. Clin. Endocr. 1960, 20, 1301.

LEJEUNE J., TURPIN R.

Etude des chromosomes somatiques
humains. Technique de culture de
fibroblastes "in vitro".

Rev. Fr. Etudes Clin. et Biol. 1960,
5, 406.

MAMOU H., ERIC G.

Pseudo-hermaphrodisme mâle par hy-
peroestrinisme surrénal.

Sem. Hôp. Paris 1959, 35, 2777.

MOORHEAD P.S., NOWEL P.C., MILLMAN W.J.,
BATIPPS D.M., HUNGERFORD D.A.

Chromosome preparation of leucocytes
cultured from human peripheral blood.

Excep. Cell. Res. 1960, 20, 613.

NETTER A., LAMBERT P., LUMBROSO D.

Les dysgénésies gonadiques.

In "La fonction endocrine du testi-
cule".

Paris, 1957, Masson Ed. 259.

- OHNO S., KAPLAN W.D. et KINOSITA R.
The single nature or sex chromatin in
man.
Lancet 1961 - i - 78.
- OHNO S., MAKINO S.
The single nature or sex chromatin
in man.
Lancet 1961 - i - 78.
- RAPPOPORT S., KAPLAN W.D.
Chromosomal aberrations in man.
J. of Ped. 1961, 59, 415.
- ROYER P., PELLERIN D., HABIB R., VERMEIL G.,
RODRIGUEZ, SORIANO J.
Le pseudo-hermaphrodisme masculin in-
terne à organes génitaux externes
masculins.
Sem. des Hôp. Paris (Ann. Pédiat.)
1961, 37, 911.
- SERMENT H., BERNARD R., AUDIBERT C.
A propos de trois nouvelles observa-
tions de syndrome de Turner.
Pédiatrie, 1961, 16, 287.
- SHAH P.N., NAIK S.N., MAHAJAN D.K.,
PAYMASTER J.G., DAVE M.J., TIWARI R.
Male pseudohermaphrodisme with female
chromosomal complement.
J. Clin. Endocr. 1961, 21, 727.
- STEWART J.S., SANDERSON A.
Sex chromatin body in normal human
testes.
Lancet 1961 - i - 79.

TURPIN R., LEJEUNE J.

Les maladies humaines par aberrations chromosomiques.

Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol.
1960, 5, 341.

TURPIN R., LEJEUNE J.

Les maladies humaines par aberrations chromosomiques.

Actualités endocr. Paris, 1960, Ed.
Med. Prat., p.3.

WILKINS L.

Abnormalities of sex differentiation;
classification, diagnosis, selection
of gender of rearing and treatment.
Pediatrics 1960, 26, 846.

TABLE DES MATIERES

- :-

	Pages
INTRODUCTION	19
L'HEREDITE CHROMOSOMIQUE	21
ANOMALIES DU NOMBRE DES CHROMO- SOMES	27
- des gonosomes	27
- des autosomes	34
ANOMALIES DE STRUCTURE DES CHROMOSOMES	37
- délétion	37
- translocation	37
- isochromosomes	37
ASPECTS CLINIQUES DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES HUMAINES	41
MONGOLISME	43
SYNDROME DE TURNER	45
SYNDROME DE KLINEFELTER	49
SYNDROMES EXCEPTIONNELS	53
- femelles triplo X	53
- observation de FERGUSON-SMITH	54
- mosaïques	54
- observation de EDWARDS	55
- observation de PATAU	55
CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHIE	59

- :-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

